

Les gliptines, une nouvelle mode ?

André J. Scheen, Professeur de Médecine à l'Université de Liège,

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Liège, Belgique

Le diabète de type 2 est une maladie complexe dont la prévalence est en constante augmentation en raison des changements de mode de vie et du vieillissement de la population. Outre les mesures hygiéno-diététiques, le traitement pharmacologique est souvent indispensable pour contrôler la glycémie. L'objectif thérapeutique est de limiter le risque de complications chroniques, tout en évitant les hypoglycémies, incommodes et potentiellement dangereuses. La pharmacothérapie du diabète de type 2 a, très longtemps, été relativement pauvre, avec seulement deux classes de médicaments disponibles : les sulfamides hypoglycémisants (sulfonylurées), qui stimulent la sécrétion d'insuline, et les biguanides (metformine), qui diminuent la production hépatique de glucose tout en améliorant légèrement l'action de l'insuline¹. Depuis une dizaine d'années, de nouveaux agents anti-hyperglycémisants ont été mis à la disposition des praticiens¹. Après les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose), ce sont les thiazolidinediones (glitazones) qui ont suscité le plus d'espoirs. En tant qu'agents insulinosensibilisateurs, elles ont bénéficié de l'« effet mode » mettant en exergue le rôle de l'insulinorésistance, non seulement dans la physiopathologie du diabète de type 2 mais aussi dans celle de la problématique complexe conduisant aux maladies cardiovasculaires. Après un engouement important, variable cependant selon les pays, les glitazones se sont effondrées, avec le retrait de la rosiglitazone en raison d'un risque cardiovasculaire potentiellement accru (alors qu'une réduction de ce risque était escomptée) et le retrait (limité à la France, cependant) de la pioglitazone en raison d'une incertitude concernant un risque accru de cancer de la vessie¹.

La classe de médicaments la plus en vogue actuellement est celle des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), communément appelés gliptines². Compte tenu de l'histoire récente des glitazones, on peut légitimement se poser la question de savoir s'il s'agit à nouveau d'une « nouvelle mode » ou si cette classe pharmacologique innovante, majorant l'effet incrétine, répond à un besoin médical et si elle ouvre des perspectives réellement prometteuses, tout en n'exposant pas les patients à des risques potentiels mal connus.

Envisageons, tout d'abord, le besoin médical. Le diabète de type 2 est une maladie complexe, évolutive au cours du temps, dont le traitement pharmacologique reste largement insatisfaisant¹. Si la metformine est le premier choix, incontestable actuellement, elle n'est pas toujours bien tolérée sur le plan digestif, elle est confrontée à un certain nombre de contre-indications et, surtout, elle perd plus ou moins rapidement son efficacité en monothérapie; en effet, elle n'évite pas la défaillance progressive de la cellule B des îlots pancréatiques, responsable de l'évolutivité de la maladie. Le second choix, quasi exclusif pendant longtemps mais plus discuté les derniers temps, est l'ajout d'un sulfamide¹. Ces médicaments, s'ils offrent l'avantage d'être sur le marché de longue date et d'un faible coût, sont cependant controversés pour diverses raisons. Ils peuvent occasionner une prise de poids, ils sont

associés à des hypoglycémies, parfois graves, en particulier chez les patients fragiles (sujets âgés, avec comorbidités et/ou polymédiqués) et ils sont grevés d'un échappement thérapeutique au cours du temps (remontée progressive de la glycémie après un effet hypoglycémiant initial parfois impressionnant), expliqué par l'épuisement de la cellule B qu'ils pourraient même exacerber. De plus, leur sécurité cardiovasculaire reste controversée alors que les patients diabétiques paient déjà un lourd tribut aux maladies cardiovasculaires. Ainsi, les traitements classiques ne permettent pas de solutionner tous les problèmes du patient diabétique de type 2 et ils peuvent aussi exposer à un certain risque iatrogène¹.

Considérons maintenant les faits établis, les perspectives prometteuses et les éventuelles inquiétudes concernant les gliptines². Commençons par les faits. Tous les inhibiteurs de la DPP-4 actuellement sur le marché (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine) ont bénéficié d'un impressionnant programme de développement clinique en phases 2-3, ce qui a permis d'accumuler de nombreuses données de médecine factuelle. Les essais cliniques ont montré un effet antihyperglycémiant plus ou moins équivalent à celui des autres agents disponibles³. Les gliptines offrent, cependant, certains avantages : par rapport à la metformine, une meilleure tolérance digestive et l'absence de contre-indication en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère; par rapport aux sulfamides, une absence de prise de poids et d'hypoglycémie; et par rapport aux glitazones, une neutralité pondérale et un meilleur profil de sécurité cardiaque et osseux². Continuons avec les promesses. L'espoir initial d'un effet protecteur des inhibiteurs de la DPP-4 sur la cellule B semble s'amenuiser et aucune étude testant réellement la durabilité de l'activité anti-hyperglycémiant n'est disponible. Par contre, de nombreux arguments expérimentaux suggèrent que les inhibiteurs de la DPP-4 exercent des effets pléiotropes potentiellement bénéfiques sur le plan cardiovasculaire⁴. Ces effets s'expliquent par l'augmentation du GLP-1, mais aussi, indépendamment de ce mécanisme, par l'inhibition de la dégradation par la DPP-4 d'autres substances dotées de propriétés vasoactives et potentiellement cardioprotectrices. Certes, semblables effets pleiotropes avaient déjà été évoqués pour les glitazones, avec la suite moins heureuse rappelée ci-dessus. La différence, d'importance, est que les essais cliniques de phase II-III ont montré, de façon concordante, une diminution des événements cardiovasculaires avec les différentes gliptines par rapport à un placebo ou à un comparateur actif. Ces données sont en train d'être vérifiées dans 4 grands essais prospectifs spécifiques qui ont enrôlé plus de 40.000 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire suivis pendant plusieurs années⁴. Enfin, terminons par les inquiétudes. Le devenir à long terme des patients traités par les gliptines est incertain, comme c'est le cas pour tout nouveau médicament. Le risque d'infections virales, initialement cité en raison de la présence de l'enzyme DPP-4 sur les lymphocytes, paraît négligeable. La crainte la plus souvent évoquée, actuellement, est celle d'une atteinte pancréatique, avec possiblement une incidence accrue de pancréatite aiguë, d'inflammation chronique silencieuse et, éventuellement, de cancer, en raison de l'augmentation chronique des taux de GLP-1. Les données disponibles actuellement sont assez disparates et ne permettent pas de conclure de façon définitive². Quoiqu'il en soit, si un tel accroissement de risque relatif existe, il devrait avoir un impact faible en raison d'un risque absolu très bas. Seul le programme de pharmacovigilance, indispensable et actuellement en cours, apportera une réponse définitive.

En conclusion, les gliptines, une nouvelle mode ? L' « effet de mode » est « l'augmentation de la consommation d'un bien due à sa simple popularité ». Les inhibiteurs de la DPP-4 n'avaient pas été retenus dans les recommandations de 2009 de l' « American Diabetes Association » (ADA) et de l' « European Association for the Study of Diabetes » (EASD). Par contre, ils ont été retenus en 2012, au vu des évidences accumulées, comme des alternatives crédibles dans le traitement du diabète de type 2 à différents stades d'évolution de la maladie¹, position confirmée récemment dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé. L'avenir nous dira si cette approche thérapeutique dépassera le simple effet de mode pour vraiment s'imposer comme un traitement majeur du diabète de type 2, au même titre que la metformine qui, faut-il le rappeler, a mis plus de 50 ans pour affirmer sa position dominante.

Références

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55(6):1577-96.
 2. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(1):81-99.
 3. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012;38(2):89-101.
 4. Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nature Rev Cardiol* 2013;10(2):73-84.
- A. Scheen déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts. Il signale des interventions ponctuelles pour les firmes AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, MSD, NovoNordisk, Sanofi-Aventis et Servier.